

Palladium Catalyzed Carbo-and Heterocycle Synthesis

著者	青柳 幸一
号	44
学位授与番号	1851
URL	http://hdl.handle.net/10097/38847

氏名・(本籍)	あお やぎ こう いち 青 柳 幸 一
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第1851号
学位授与年月日	平成13年3月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Palladium Catalyzed Carbo-and Heterocycle Synthesis (パラジウム触媒を用いるカルボおよびヘテロサイクルの合成)
論文審査委員	(主査) 教 授 山 本 嘉 則 教 授 吉 良 満 夫, 吉 藤 正 明

論 文 目 次

Introduction

Chapter 1. One Pot Synthesis of Bicyclic Compounds

Chapter 2. Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction to Synthesis of Medium-Sized Carbocycles

Chapter 3. Palladium-Catalyzed Aminoallylation of Activated Olefins

Chapter 4. Palladium-Catalyzed [n+2] Cycloaddition of Activated Olefins

X-ray analysis

論 文 内 容 要 旨

序論

遷移金属触媒を用いたプロ求核体 (H-Nu) の不飽和結合への付加反応は官能基導入反応として合成上
有用である。通常の有機反応では求核体 (Nu) と同時に導入されるのは水素原子 (H) であり, これは
官能基変換の足がかりとして利用するには不十分である。一方, パラジウム触媒を用いアリル基と求核
体を一度に活性オレフィンに対して付加させるアルコキシアリル化反応, シアノアリル化反応や, ダブ
ルアリル化反応などが報告されている。これらは, 変換可能な二種類の置換基を一度に導入できる有用
な反応である。本研究においては, この反応系を環化反応へと応用し, 一般的に付加環化反応が進行し
にくい中員環化合物と天然物骨格中に良く見られるヘテロ環化合物の合成反応を行った。

第一章：ビシクロ化合物の一段階合成

ビシクロ [3.3.1] 化合物は、天然物の基本骨格に含まれ、多くの合成研究が行われてきたが、そのほとんどは環状化合物からの多段階合成法によって合成された。一方、鎖状化合物からビシクロ化合物を直接合成した例はほとんど知られていない。それに対して塩基触媒存在下、ジアニオン—ジカチオン反応を連続して行うことにより鎖状化合物から、一段階でビシクロ [3.3.1] 化合物が高収率で得られる反応を見出した。基質として2等量の1, 3—ジカルボキシアセトンと1等量の α , β —不飽和アルデヒド化合物を触媒量のピペリジン存在下作用させ、複数の置換基を持つビシクロ [3.3.1] 化合物を立体選択的かつ高収率で得ることに成功した(eq 1)。反応は塩基触媒によりマイケル付加反応とアルドール反応が繰り返し起こり、シクロヘキセノンを経由して進行する。 α , β —不飽和ケトン化合物を用いた場合、立体障害から反応が途中で停止し、中間体のシクロヘキセノン誘導体を得られた。

第二章：パラジウム触媒を用いた中員環形成反応

アリルスズ, アリルクロリドが0価パラジウム触媒存在下活性オレフィンに対して高収率でダブルアリル化反応する反応が知られている。この反応は系中で発生するビス— π —アリル中間体がアンフィフィリックな性質をもつために求核的, 求電子的にアリル化反応が進行する。この反応を分子内反応へと展開することで中員環合成反応に成功した(eq 2)。まず, パラジウム種の反応性を分子間反応で検討したところ, 様々なイミンとイソシアネートに対しダブルアリル化が収率良く進行した。続いてアリルスズとアリルクロリドが炭素鎖2個でつながった原料を種々の活性オレフィンと0価パラジウム触媒存在下, 反応を行い, 「8+2」型の付加環化反応で10員環化合物と「4+2」型付加環化反応で6員環化合物が生成する事を見いだした。反応はTHF, DMF溶媒を用いた系では6員環化合物が主生成物となり, ジクロロメタン溶媒を用いた系で10員環化合物が最も多く得られた。この10員環化合物は立体選択的に生成した。反応の生成物選択制に活性オレフィンの電子的な性質の影響が見られ, 電子供与性基が活性オレフィンに置換された基質では6員環化合物が収率良く得られ, 電子吸引基で置換された活性オレフィンでは10員環化合物が良好な収率で得られた。さらに, 炭素鎖を1個延ばした「9+2」型の付加環化反応で11員環化合物を良好な収率で得ることができた。

ブタジエンはパラジウム触媒によって二量化しビス— π —アリルパラジウム種を発生させることが知られている。この錯体はヘテロ二重結合と「4+2」型の付加環化反応によってヘテロ環化合物を与える。一方アリルスズとアリルクロリドが炭素鎖でつながった基質もパラジウム触媒と作用し, ブタジエンの系と同じ錯体から活性オレフィンと「8+2」型の付加環化反応して10員環化合物を与える。中間体のビス— π —アリルパラジウム種は立体的な歪みから η^3, η^3 —アリル錯体ではなく η^1, η^3 —アリル錯体に平衡が大きく偏っており, 6位の炭素が求核性を示すことが報告されている。反応性の違いは, 基質のパラジウム錯体への配位法の違いによって説明される。ヘテロ二重結合の反応ではまずヘテロ原子がパラジウム上に σ 配位し, ヘテロ二重結合が6位の炭素に近づき, γ —アリレーションが起こり, 付加環化反応してヘテロ環化合物を与える。一方, 活性オレフィン, 特に電子吸引基を持つ活性オレフィンでは, 2価パラジウム錯体に電子欠損のオレフィンが π 配位する形が有利になり, カルボパラデーションから付加環化反応して10員環化合物が生成する。溶媒効果が大きいのは, 配位性の溶媒が, 活性オレフィンのPdへの配位を阻害するためと考えられ, この機構を支持する。

第三章：パラジウム触媒を用いた活性オレフィンに対するアミノアリル化反応

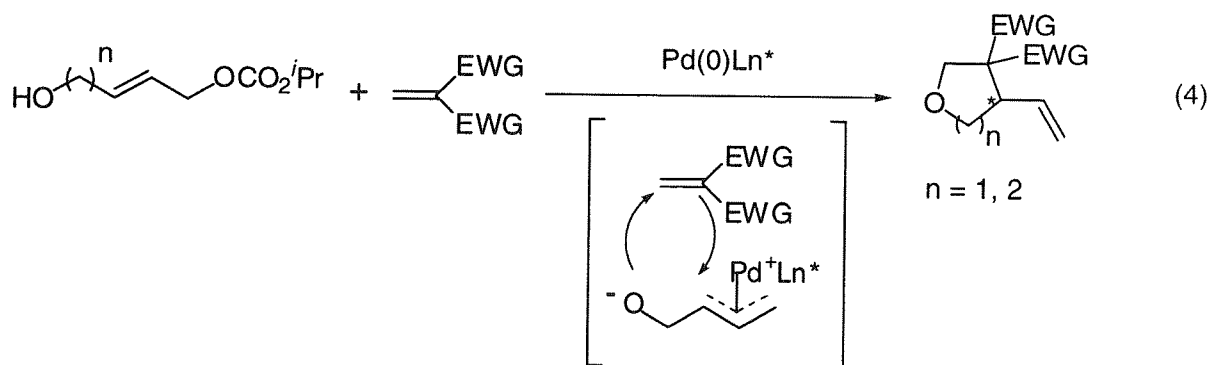
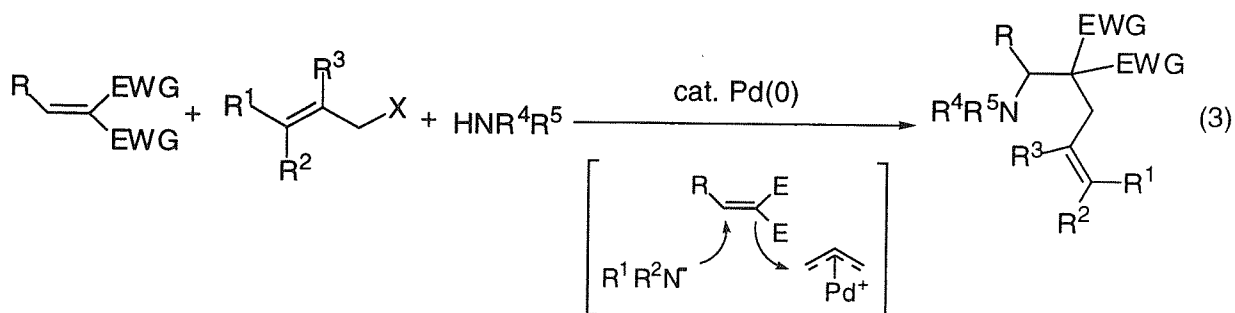
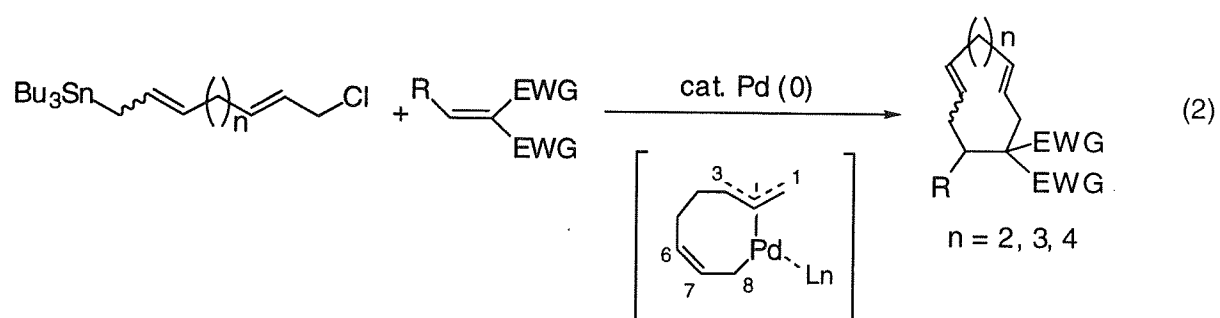
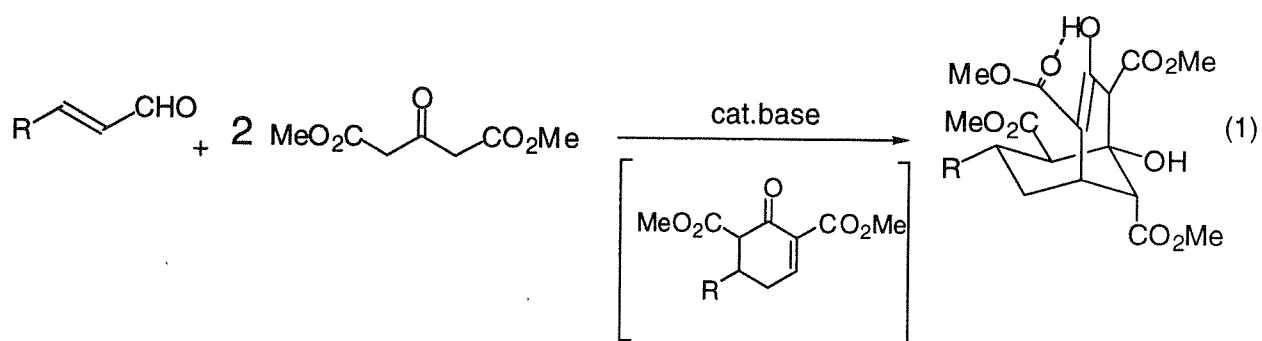
序章で述べたように活性オレフィンに対する求核体とアリル基を一度に導入する反応は有用性が高くこれまで様々な求核体が研究されてきた。しかし, この反応系では, これまで窒素の導入には成功して

いなかった。また、Pd 触媒を用いた二重結合に対するアミノアリル化反応は分子内反応で既に報告例があるが、大過剰量のアリルクロリドが必要な上にアレンに対する付加反応の例しかなかった。これに対して、種々の活性オレフィン、アリルハライド、アミンを0価パラジウム触媒存在下作用させると、活性オレフィンに対する三成分の分子間アミノアリル化反応が高収率で進行することが見いだされた(eq 3)。さらに、キラルなオキサゾリジノンを用いることで不斉反応へと展開し、高いジアステレオマー比でアミノアリル化反応に成功した。この反応はアミルアニオンが活性オレフィンに付加し、続いて生じた炭素アニオンが辻-Trost 反応として知られる求核付加反応によって進行するものと考えられる。

フタルイミドアニオンはPd触媒を用いない古典的な窒素導入反応で広く用いられている。そこで、活性オレフィンにフタルイミドのカリウム塩を加え攪拌し、その後アリルクロリドを加えたが、アミノアリル化反応は進行しなかった。これによってアミノアリル化反応は単なるアニオン反応では起こらず、Pd 触媒が必須であることを明らかにした。

第四章：パラジウム触媒を用いた活性オレフィンに対する [N+2] 型付加環化反応

酸素や窒素を含んだ5, 6員環化合物は天然物中に多数見いだされ、現在まで数多くの合成研究がなされている。その中にPd触媒を用いた環化反応の例として、炭素鎖にアリルパラジウムカチオンとヘテロアニオンをもつダイポーラーな中間体を経由する付加環化反応が報告されている。同様の中間体を経由する [3+2], [4+2] 付加環化反応で不斉配位子を用いた不斉反応も行われている。この反応は高い収率、光学収率で進行するが、不斉点が2箇所あるためにジアステレオマーが生じ、その選択性は良いものではなかった。そこでジアステレオマーが生じない β 位に置換基を持たない活性オレフィンと末端に水酸基を持つアリルカーボネートに0価パラジウム触媒存在下 Trost が開発した不斉配位子を用い反応を行い、良好な光学収率で THF 誘導体を得ることに成功した(eq 4)。同様の中間体を経由する含窒素環状化合物の生成反応を行い、ビニルアジリジンと活性オレフィンにPd(0)触媒を作用させ、[3+2] 型の付加環化反応が進行し、ピロリジン誘導体が高収率で得られることを見いだした。



論文審査の結果の要旨

遷移金属触媒を用いたプロ求核体 (H-Nu) の不飽和結合への付加反応は官能基導入反応として合成上有用である。通常の有機反応では求核体 (Nu) と同時に導入されるのは水素原子 (H) であり、これは官能基変換の足がかりとして利用するには不十分である。一方、パラジウム触媒存在下では、Nu とアリル基を同時に不飽和結合に導入できることを青柳幸一は見出した。この反応を分子内反応に展開することによりカルボサイクルの合成にも成功している。環状基本骨格を持つ有用な化合物は増え続けており、既知の手法では合成困難な化合物の合成法や経済的、環境的に優れた合成法は常に求められている。このため新しい概念に基づく環状骨格の構築法の開発は、有用性については言を待たない。従って、本博士論文の研究テーマである、パラジウム触媒を用いたヘテロおよび炭素環の新規構築法の開発は、有機合成的に非常に有用である。

本博士論文に記述された研究では、従来法では合成の困難な化合物を高選択的に、しかも単段階で得ることに成功している。第1章では、従来の環状化合物からの逐次合成よりも簡便な鎖状化合物からのビシクロ [3.3.1] 化合物の高収率な一段階合成に成功している。第2章では、ビス- π -アリルパラジウムのアンフィフィリックな性質を利用したダブルアリル化反応を用い、これまで中員環合成反応では知られていなかった「N+2」型の付加環化反応に高収率で成功している。基質となる活性オレフィン類の電子的性質と生成物の選択性を比較し、中間体の π -アリルパラジウム錯体の反応性についても検討している。第3章では、高収率で進行する活性オレフィン類に対する分子間の三成分アミノアリル化反応に初めて成功している。第4章では、パラジウム触媒を用いたヘテロ環合成反応に成功している。特にエーテル環合成反応では不斉合成を行い良好な光学収率で化合物を得ることに成功している。

以上のように、本博士論文の成果は、求核体とアリル基の同時付加反応を拡大し、特に新たな環化反応系を確立しパラジウム触媒を用いた反応の新たな可能性を示していることから、博士論文として適当であると認められ、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、青柳幸一提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。